[AUS DER MEDICIN. UNIVERSITÄTSPOLIKLINIK ZU BRESLAU.]
(DIRECTOR: PROF. DR. R. STERN.)

EIN BEITRAG ZUR KENNTNISS DES PARATYPHUS.

INAUGURAL-DISSERTATION,

WELCHE

NEBST DEN BEIGEFÜGTEN THESEN

MIT GENEHMIGUNG

DER HOHEN MEDICINISCHEN FACULTÄT DER KÖNIGL. UNIVERSITÄT BRESLAU

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN UND CHIRURGIE

AM 7. AUGUST 1903, NACHMITTAGS $5^1/_2$ UHR

IN DER AULA LEOPOLDINA DER UNIVERSITÄT

ÖFFENTLICH VERTHEIDIGEN WIRD

WALTER KORTE,

ASSISTENZARZT AN DER MEDICINISCHEN UNIVERSITÄTSPOLIKLINIK.

OPPONENTEN:

DR. MED. STEINBERG. DR. MED. UTHMÖLLER.

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

LEIPZIG,

VEIT & COMP.

1903.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät der Universität Breslau.
Referent: Herr Prof. Dr. Flügge, Dekan.

Diese Arbeit erscheint in der
„*Zeitschrift für Hygiene und Infectionskrankheiten*“ 1903, Band XLIV.

Druck von Metzger & Wittig in Leipzig.

I. Zwei Fälle von Paratyphus.

Die ersten Mittheilungen über „Paratyphus“ stammen aus dem Jahre 1896. Damals berichteten Achard und Bensaude (1) über zwei durch typhusähnliche Bacillen hervorgerufene Erkrankungen, die klinisch grosse Aehnlichkeit mit dem Abdominaltyphus zeigten, deren Erreger, — das eine Mal aus einem Abscess, das andere Mal aus einer im Anschluss an die Erkrankung entstandenen Cystitis gezüchtet —, sich aber von dem des Abdominaltyphus durch ihr Gährungsvermögen und andere culturelle Merkmale unterscheiden liessen. Widal und Nobécourt (2) schlugen für derartige Erkrankungen, wegen einer gewissen Aehnlichkeit der Erreger mit den von Gilbert und Lion beschriebenen Paracolibacillen die Bezeichnung Paracolibacillose vor und züchteten aus dem Halsabscess eines Phthisikers ein dem Achard'schen in seinen culturellen Merkmalen gleiches Stäbchen. Bei der Prüfung ihres Bacillus auf Agglutination gegenüber dem Serum verschiedener Typhuskranken beobachteten diese beiden Autoren einmal bei einer Reconvalescentin, die einen classischen Typhus durchgemacht hatte, eine ausgesprochene positive Reaction, die noch bei einer Serumverdünnung von 1 : 12000 eintrat. Ihre Annahme, dass dieser hohe Agglutinationswerth nur der Ausdruck einer secundären „Paracoli-“ Infection sei — das Serum der Patientin hatte Eberth'sche Bacillen bei hundertfacher Verdünnung agglutinirt — ist wohl heute als irrig anzu-

sehen; vielmehr hat es sich höchst wahrscheinlich in jenem Falle um eine Paratyphusinfection gehandelt, bei welcher das Serum den Typhusbacillus mitagglutinirte.

Im Jahre 1898 veröffentlichte dann Gwyn (3) in Nordamerika einen Fall, der klinisch als Typhus verlief, bei dem er aber im Blute einen vom Eberth'schen Bacillus verschiedenen Mikroorganismus, einen „Paracolibacillus", fand, der von dem Serum des Patienten deutlich agglutinirt wurde, während Typhusbacillen unbeeinflusst blieben. Einen ähnlichen Befund machte Cushing (4) mit einem aus einer Osteomyelitis, die im Anschluss an eine typhöse Erkrankung entstanden war, isolirten „Paracolibacillus"; auch hier agglutinirte das Serum des Patienten den gefundenen Bacillus, nicht aber echte Typhusstäbchen.

Im Jahre 1900 fand dann Schottmüller (5) als erster in Deutschland gelegentlich ausgedehnter Blutuntersuchungen beim Abdominaltyphus in 6 unter 68 Fällen nicht den Typhusbacillus, sondern zwei durch gewisse culturelle Merkmale (durch das Wachsthum auf Gelatine, Kartoffeln und in Lakmusmolke) sowie das Agglutinationsphänomen von einander zu differencirende Paratyphusbacillen, die von dem Blute der Patienten in beträchtlicher Serumverdünnung noch agglutinirt wurden, während Typhusbacillen durch diese Sera nicht beeinflusst wurden. Schottmüller sprach bereits die Vermuthung aus, dass es sich in seinen Fällen nicht um einen zufälligen, vereinzelten Befund handeln dürfte, sondern dass bei genaueren Untersuchungen von klinisch als Typhus erscheinenden Krankheitsfällen, namentlich solchen mit negativer Agglutinationsreaction gegenüber Typhusbacillen, sich manche als Paratyphus herausstellen würden.

In der That wurden bald ähnliche Beobachtungen gemacht, vor allem unabhängig von Schottmüller durch Kurth (6), der während einer Typhusepidemie in Bremen in zwei Fällen mit negativer Agglutinationsreaction gegenüber Typhusbacillen, ein Mal aus dem Urin und ein anderes Mal aus den Fäces den von ihm bezeichneten Bacillus Bremensis febris gastricae isolirte; dieser erwies sich später durch die vergleichenden Untersuchungen Brions und Kaysers (7) als zum Typus B des Paratyphus (vgl. unten) zugehörig. In drei weiteren Fällen derselben Epidemie führte Kurth den Nachweis, dass das Blutserum der Kranken seinen Bacillus agglutinirte. Auch Kurth legt besonderen Werth für die Diagnose des Paratyphus auf das Fehlen der „Widal'schen Reaction".

Im folgenden Jahre 1902 lieferten dann einen Beitrag zur Kenntniss der Paratyphusinfectionen Brion und Kayser (7) in Strassburg, die aus

Blut, Roseolen, Urin, Fäces, Vaginal- und Urethralschleim einer Patientin, welche zunächst an einer floriden Gonorrhoe erkrankt war, später aber ein typhusähnliches Krankheitsbild mit fehlender „Widal'scher Reaction" bot, ein Paratyphusstäbchen züchteten. Diese Autoren unterschieden die bereits von Schottmüller gefundenen beiden Varietäten von Paratyphusbacillen als Typus A und B und rechnen ihren Bacillus dem Typus A zu. Klinisch war ihr Fall noch durch wiederholte Recidive bemerkenswerth.

Einen weiteren Fortschritt in der Paratyphusfrage bedeutete dann in jüngster Zeit die Arbeit Hünermann's (8), der bei einer Kasernenepidemie in Saarbrücken aus den Fäces und Urin von zwei Fällen typhusähnliche Stäbchen züchtete, auf die das Blutserum der während jener Epidemie erkrankten Patienten starke agglutinirende Wirkung äusserte, und die er für die Erreger der Epidemie ansieht. Ferner stellte er im Gegensatz zu den meisten früheren Autoren fest, dass in 42 Procent seiner Fälle eine schwache, höchstens noch bei hundertfacher Serumverdünnung auftretende Agglutinationsreaction auch gegenüber Eberth'schen Bacillen vorhanden war. Seine Beobachtungen wurden dann später durch die ausführlichen Untersuchungen Conradi's, v. Drigalski's und Jürgens' (9), die die gleiche Epidemie betrafen, bestätigt und ergänzt. Der Infectionserreger gehörte nach den Mittheilungen dieser Autoren zum Typus B des Paratyphus.

Ueber eine andere, wieder durch denselben Infectionserreger hervorgerufene Epidemie in Eibergen (Holland) berichteten de Feyfer und Kayser (10). Da keine Untersuchungen des Stuhlganges oder Blutes vorgenommen wurden, wurde zwar der Infectionserreger in diesen Fällen nicht nachgewiesen, jedoch machen es die von Kayser vorgenommenen serodiagnostischen Untersuchungen, bei denen sich mit einer einzigen Ausnahme, die dieser Autor als Mischinfection auffasst, stets nur ein positiver Ausfall der Agglutinationsreaction gegenüber Paratyphus B ergab, wahrscheinlich, dass es sich um diesen Infectionserreger gehandelt habe.

Eine dritte, wahrscheinlich hierher gehörige Epidemie von Paratyphus beschrieben Sion und Negel (11) in Jassy (Rumänien). Auch sie fanden, ebenso wie Hünermann, bei ihren Fällen eine deutliche Agglutination nicht nur der von ihnen isolirten Stäbchen, die auch zum Typus B des Paratyphus zu gehören scheinen, sondern auch echter Eberth'scher Bacillen. Auffallend bleibt allerdings, dass das Serum ihrer Patienten beide Bacillenarten in gleicher Intensität beeinflusste. Diese Autoren berichten auch über einen Sectionsbefund. Sie fanden im

Darm keine für Typhus abdominalis sprechenden Veränderungen, keine Intumescenz oder Ulceration der Peyer'schen Plaques oder der Solitärfollikel, keine Schwellung der Mesenterialdrüsen, dagegen Milzvergrösserung, Endocarditis, Gehirnembolieen und Niereninfarcte, also das Bild der Septicämie.

Ausser diesem Sectionsbefund existiren meines Wissens in der Litteratur nur noch drei Sctionsberichte. So fand Longcope (12) in Philadelphia in einem der beiden von ihm beschriebenen Fälle, der zur Autopsie kam, keine Darmveränderungen. Während dieser erste Fall negative „Widal'schen Reaction" zeigte, trat in einem zweiten Falle mit günstigem Ausgang während eines Recidivs eine allmählich deutlich hervortretende „Widal'sche Reaction" auf. Ob aber die Annahme Longcope's, dass es sich in diesem Falle um eine Mischinfection mit Typhusbacillen gehandelt habe, richtig sei, dürfte aus später zu erörternden Gründen fraglich sein.

Einen dritten Fall von Paratyphus-Infection, der zur Section kam, hat Jochmann (13) im Anschluss an den von Stern (14) mitgetheilten, von mir später näher zu beschreibenden Fall in der Schlesischen Gesellschaft für vaterländische Cultur berichtet. Er fand bei einem an Scharlach erkrankten, 7 jährigen Mädchen nach anfänglich zwei Mal mit negativem Erfolge vorgenommener bakteriologischen Blutuntersuchung einen Tag vor dem Exitus im Blute neben Streptokokken einen dem Typus B angehörenden Paratyphusbacillus. Klinisch zeigte der Fall durchaus keine Symptome, die an Paratyphus hätten denken lassen können, sondern das Bild einer malignen Scharlacherkrankung. Bei der Autopsie wurden auch hier keine Veränderungen im Gebiete des Darmtractus angetroffen, die man auf die Paratyphusinfection hätte beziehen können.

In dem vierten letal endigenden Falle von Paratyphus, den Luksch (15) in Prag obducirte, wurden Milzvergrösserung, parenchymatöse Degeneration, Röthung um die Follikel im Dickdarm und vereinzelte Geschwürsbildung daselbst ohne Schwellung des lymphatischen Apparates des Darmes, ausserdem noch lobuläre Pneumonie gefunden; der Fall verlief klinisch als Abdominaltyphus, die bakteriologische Untersuchung hatte aber als Erreger den Bacillus Paratyphi B ergeben.

Ungefähr gleichzeitig mit den Mittheilungen Longcopes berichteten Colemann und Buxton (16), sowie Johnston (17), Hewlett (18), Libmann (19) und Hume (20) über typhusähnliche Erkrankungen mit fehlender „Widal'scher Reaction" in Baltimore, New-York, Philadelphia und Liverpool; aus dem Blute der Patienten wurde jedoch statt des Eberth'schen Stäbchens ein Bacillus Paratyphi gezüchtet.

Vor kurzem schliesslich veröffentlichte Kayser (21) noch drei weitere Fälle von Paratyphus aus dem Elsass. Die Patienten lagen unter typhusähnlichen Symptomen darnieder, boten aber mit Ausnahme eines Falles, in dem Eberth'sche Bacillen noch bei 50facher Serumverdünnung makroskopisch agglutinirt wurden, die „Gruber-Widal'sche Reaction" nicht in entscheidender Weise. Dagegen äusserte das Blutserum der Patienten auf Paratyphusstäbchen vom Typus B einen starken agglutinirenden Einfluss. Im Anschluss an diese Mittheilungen spricht sich Kayser mit Recht gegen die von Conradi, v. Drigalski und Jürgens für den Paratyphus vorgeschlagene Benennung „Typhoid" aus, da unter dieser Bezeichnung in Frankreich, Holland, Belgien, Spanien, Italien, Amerika und England allgemein der durch Eberth'sche Bacillen verursachte Typhus abdominalis verstanden wird, und daher die Bezeichnung „Typhoid" nur Verwirrung stiften würde.

In jüngster Zeit erschien noch eine Publication von R. Schmidt (22) über „Paratyphusbacillose", die ich indessen nicht zu den Paratyphuserkrankungen rechnen möchte. Schmidt hat bei einer unter pyämischem Bilde verlaufenden, von einer suppurativen Cholecystitis ausgehenden Erkrankung intra vitam aus dem Harn, post mortem aus Niere, Lunge, Gallenblase, Leberabscess und endocarditischen Auflagerungen einen Bacillus gezüchtet, den er als Erreger der Erkrankung anspricht. Die culturellen Eigenthümlichkeiten dieses Bacillus sind seiner Angabe nach durchaus die des Typhusbacillus. Aus dem Umstande, dass diese Bakterien durch hochwerthiges Typhusimmunserum nicht agglutinirt wurden, schliesst er aber, dass es sich nicht um echte Eberth'sche Bacillen gehandelt haben könne. Neuere Untersuchungen von Sacquipée (23), der aus der Milz von Typhusleichen drei inagglutinable Typhusstämme isoliren konnte, von Bancel (24), der bei drei Fällen von typhöser Eiterung gegen Typhusserum unempfindliche Bacillen fand, ferner von Nicolle und Trenel (25), deren aus zwei Typhusmilzen isolirte typische Bacillen von hochwerthigem Typhusimmunserum nur in einer Serumverdünnung von 1 : 10 agglutinirt wurden, sowie von Müller (26), der eine ähnliche Beobachtung machte, haben aber gezeigt, dass Typhusbacillen, namentlich wenn sie frisch aus dem Körper gezüchtet sind, ihre Agglutinirbarkeit verloren haben können. Eine ähnliche Beobachtung von inagglutinablen, intra vitam aus dem Blute gezüchteten echten Typhusbacillen habe ich selbst mit Hrn. Professor Stern (14), der diese in der Sitzung der „Schlesischen Gesellschaft für vaterländische Cultur" vom 9. Januar 1903 bereits mitgetheilt hat, gemacht.

Hieraus geht hervor, dass es nicht angeht, auf Grund eines negativ ausgefallenen Agglutinationsversuches einer sonst typhusähnlichen

Cultur die Diagnose: „Bacterium typhi“ auszuschliessen. Unsere Vermuthung, dass es sich in dem Falle Schmidt's um echte Typhusbacillen gehandelt haben möchte, gewann noch mehr an Sicherheit, als wir durch die Freundlichkeit des Hrn. Dr. Schmidt in die Lage kamen, seine Cultur selbst zu untersuchen. Hr. Dr. Schmidt theilte bereits bei der Uebersendung mit, dass seine Cultur jetzt von Typhusimmunserum hoch agglutinirt wurde. Wir konnten diese Beobachtung Schmidt's durchaus bestätigen und keinen Unterschied in der Höhe der Agglutination gegenüber einer einwandsfreien Typhuscultur unserer Sammlung finden. Der Fall von Schmidt ist demnach nicht als Paratyphus, sondern als eine durch den Eberth'schen Bacillus bedingte pyämische Infection anzusehen.

Obwohl die Zahl der Beobachtungen von Paratyphus im letzten Jahre bereits erheblich zugenommen hat, erscheinen weitere Mittheilungen auf diesem Gebiete noch wünschenswerth, da wir über Häufigkeit und Ausbreitung dieser Infectionskrankheit noch durchaus nicht genügend unterrichtet sind. Aus diesem Grunde sollen im Folgenden zwei im Juni bezw. November 1902 von mir im Laboratorium der medicinischen Poliklinik untersuchte Fälle mitgetheilt werden, welche, soviel mir bekannt, die ersten Beobachtungen über Paratyphus im östlichen Deutschland darstellen, während die bisher in der Litteratur veröffentlichten Fälle in Frankreich, Nordamerika, dann in dem westlichen bezw. südwestlichen Deutschland (Hamburg, Bremen, Strassburg, Saarbrücken), Holland, Rumänien und Böhmen beobachtet sind.

Der zweite Grund, aus welchem die Mittheilung der folgenden Fälle erfolgt, ist der: Die meisten Autoren, die bisher über Paratyphus geschrieben haben, so namentlich von deutschen Autoren Schottmüller und Kurth sowie Hofmann (27) in einem zusammenfassenden Referate, legen für die Diagnose des Paratyphus besonderen Werth auf das Fehlen der „Widal'schen Reaction“. Nun ist der Begriff der „Widal'schen Reaction“, wie Stern (14) kürzlich hervorgehoben hat, bei den verschiedenen Autoren recht verschieden, namentlich deshalb, weil nicht nur die Verdünnung des Serums, von der ab die Reaction als positiv gerechnet wird, sondern auch die Beurtheilung der Reaction (makroskopische oder mikroskopische Beobachtung, Dauer der Einwirkung des Serums auf die Cultur) bei den einzelnen Autoren Schwankungen unterliegt. Indessen galt bis vor Kurzem ganz allgemein ein positiver Agglutinationsbefund in einer Serumverdünnung von über 1:50 als beweisend für Typhus, wobei freilich der Begriff „positiver Agglutinationsbefund“ je nach den Kriterien, die dafür benutzt werden, verschieden ist.

Der erste der beiden von mir mitzutheilenden Fälle ist nun dadurch ausgezeichnet, dass das Blutserum noch in starker Verdünnung den Typhusbacillus beeinflusste. Hierbei will ich vorausschicken, dass ich bei allen im Folgenden angegebenen Messungen des Agglutinationsvermögens mich der von Stern (28) angegebenen und seitdem von zahlreichen Autoren, unter anderem auch in allen wesentlichen Punkten von Widal acceptirten Methode bedient habe: mikroskopische Beobachtung nach zweistündiger Einwirkung des Serums auf die Bacillen, Feststellung der Grenze, bei der sich kleine Häufchen von drei bis vier Bacillen bilden. Das Agglutinationsvermögen des Serums wird gemessen durch diejenige Zahl, welche die höchste eben noch wirksame Verdünnung des Serums angiebt und abgekürzt als A_2 bezeichnet, (der Index 2 weist auf die an sich natürlich willkürlich, wenn auch aus bestimmten Gründen gewählte zweistündige Beobachtungsdauer hin).

Ich lasse hier zunächst die Krankengeschichten der beiden Fälle folgen:

Fall I.

Sch.[1], 16 Jahre alt, Oderschiffer aus Auritt bei Frankfurt a./Oder, aufgenommen den 11. VI. 1902.

Anamnese: Familienanamnese ist ohne Belang. Patient hatte 1900 Muskelrheumatismus, war aber sonst noch nicht ernstlich krank, insbesondere hat er noch keinen Unterleibstyphus durchgemacht. Patient hat oft Oderwasser in ungekochtem Zustande getrunken. Er erkrankte vor etwa 14 Tagen mit Leibschmerzen und Appetitlosigkeit; Erbrechen ist nicht aufgetreten, seit 8 Tagen besteht Durchfall, seit 3 Tagen ist Patient bettlägerig, fühlt sich sehr matt und klagt über heftige Kopfschmerzen.

Status praesens: Mittelgrosser, kräftig gebauter, junger Mann in leidlich gutem Ernährungszustande. Schwerer allgemeiner Krankheitseindruck. Sensorium frei. Keine Gelenkschwellungen; kein Herpes labialis; Zunge feucht und weisslich belegt. Temperatur s. Curve. Puls mittelvoll, dicrot, regelmässig, Frequenz 96. Herz und Lungen ohne besonderen Befund. Milz percutorisch vergrössert, nicht palpabel. Leber nicht vergrössert. Leib flach und weich, spontan schmerzhaft, starkes Plätschergeräusch. Kein Ileo-Coecalgurren. Auf der Bauchhaut vereinzelte Roseolen. Täglich drei bis vier dünne Stühle. Urin: kein Eiweiss.

16. VI. Hohes, remittirendes Fieber. Täglich sechs bis acht dünne Stühle. Kirschgrosser Abscess an der Volarseite des 4. und 5. Metacarpophalangealgelenkes.

17. VI. Incision des Abscesses. Zahlreiche Roseolen auf Bauch- und Brusthaut. Täglich sechs bis acht dünne schwarzbraune Stühle. Milz palpabel.

---

[1] Patient wurde im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder behandelt. Hrn. Oberarzt Dr. Croce sage ich auch an dieser Stelle für die Ueberlassung der Krankengeschichte meinen besten Dank.

20. VI. Weiter dünner Stuhlgang, neue, sehr zahlreiche Roseolen auf der Haut des Rumpfes.

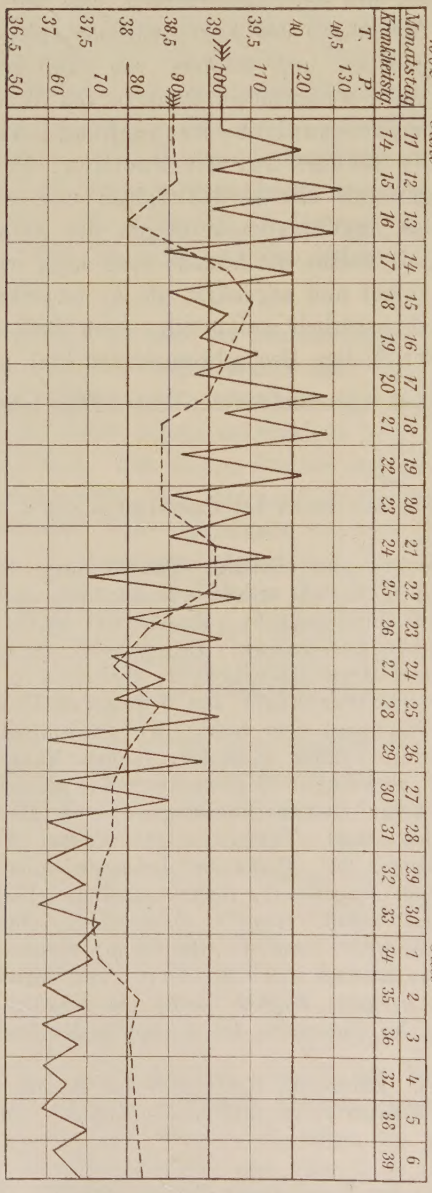

Fig. 1. Temperatur- und Pulscurve zu Fall I.

27. VI. Temperatur ist staffelförmig abgefallen. Abends Temperatursteigerung auf 38·5°, anscheinend in Folge Eiterretention in der Abscesswunde.

28. VI. Früh fieberfrei, Verbandwechsel; Nasenbluten. Täglich ein Mal Stuhlgang.

10. VII. Pulsbeschleunigung, aber nur in Gegenwart des Arztes. Aufnahme in das Genesungsheim Lilienthal. Ungestörte Reconvalescenz.

Fall II.

Dr. B., 26 Jahre alt, stud. chem. aus Helsingfors, aufgenommen in der medicinischen Klinik am 3. XI. 1902.

Anamnese: Persönliche und Familienanamnese sind für die jetzige Erkrankung ohne Belang. Am 25. X. 1902, ungefähr 14 Tage nach der Reise des Patienten von Helsingfors nach Breslau, fühlte er Nachmittags bei der Arbeit Kopfschmerzen. In der Nacht auf den 26. schlief Patient aber noch gut. Am 26. Nachmittags stellten sich Frostgefühl, Fieber und eine leichte Halsentzündung ein, so dass sich Patient zu Bett legte. Am 27. X. fühlte er sich wieder so wohl, dass er spaziren gehen konnte, Nachmittags stellte sich aber das Fieber wieder ein, so dass er dauernd bettlägerig wurde. Er hatte während der Zeit jeden zweiten Tag normalen Stuhlgang. Die Kopfschmerzen, welche im Anfang der Erkrankung bestanden hatten, nahmen in den letzten Tagen ab. Erbrechen war niemals vorhanden. Das Fieber stieg um 2 bis 3 Uhr Nachmittags regelmässig von 38° auf 39°. Der Höhepunkt

betrug 39·9°. Am 29. X. consultirte der behandelnde Arzt Hrn. Prof. Stern, der den Verdacht auf Typhus äusserte und eine Blutentnahme machte. Mit Rücksicht auf den Typhusverdacht wurde Patient dann am 3. XI. in die medicinische Klinik aufgenommen.

Status praesens: Mittelgrosser Mann von mässig kräftigem Körperbau und in etwas herabgesetztem Ernährungszustande. Schleimhäute von normaler Blutfülle. Kein Exanthem; Pupillen gleich weit, reagiren prompt. Hals- und Rachenorgane ohne Befund. Zunge in der Mitte belegt, am Rande frei. Herz: keine Verbreiterung der Grenzen, keine Geräusche, I. Ton auffallend leise. Temperatur 39·5° (s. Curve); Respiration 24: Puls regelmässig, weich, Frequenz 94. Abdomen: nicht aufgetrieben, keine Druckempfindlichkeit. Milz ist palpabel. Urin frei von Eiweiss und Zucker, Diazoreaction negativ, kein Indikan. Leukocytenzahl 4000.

4. XI. Einige roseolartige Flecken auf dem Abdomen.

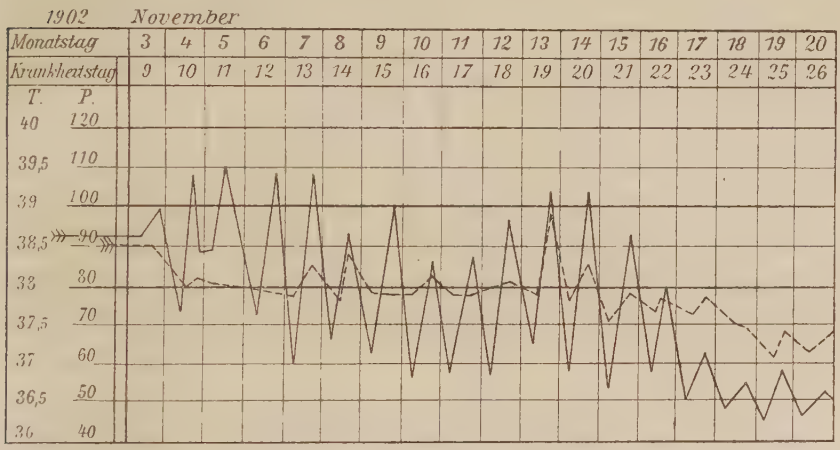

Fig. 2. Temperatur- und Pulscurve zu Fall II.

17. XI. Keinerlei Störungen im Verlauf. Erster fieberfreier Tag. Das Sensorium war andauernd frei; ab und zu Schlaflosigkeit, sonst keine subjectiven Klagen. Stuhl war stets fest und von normaler Farbe. Urin dauernd frei von Eiweiss, Diazoreaction war stets negativ. Bronchitis hat nicht bestanden. Am Herzen besteht zeitweise ein kurzes systolisches Geräusch, Pulsfrequenz dauernd um 80.

29. XI. Milz nicht mehr palpabel, geringe Neigung zur Erhöhung der Pulsfrequenz. Die Reconvalescenz verläuft ungestört.

Wie aus den Krankengeschichten hervorgeht, handelt es sich in beiden Fällen um das klinische Bild des Abdominaltyphus. Namentlich der erste bot die classischen Symptome dieser Erkrankung. Dass aber eine Paratyphusinfection vorlag, zeigte im I. Falle das Ergebniss der bakteriologischen Blutuntersuchung, die ich hier, wie in einer Reihe anderer Fälle, zum Zwecke der Gewinnung des Typhusbacillus aus dem

Blute und zur Anstellung weiterer Versuche vorgenommen habe; im II. Falle ergab sich dies wenigstens mit grosser Wahrscheinlichkeit aus der Untersuchung der agglutinirenden und specifisch schützenden Wirkung des Blutserums.

Bakteriologische Blutuntersuchung bei Fall I.

Die am 17. VI. vorgenommene Blutentnahme geschah durch Punction der Vena mediana nach vorheriger Desinfection mit Seifenspiritus und Abspülen mit Sublimat und sterilem Wasser. Das Blut wurde in einer Menge von 1 bis 2 ccm in drei etwa 300 grm Nährbouillon enthaltenden Kolben aufgefangen und 24 Stunden der Brütschranktemperatur ausgesetzt. Es entwickelten sich in dieser Zeit in allen drei Kolben lebhaft bewegliche Stäbchen, die, was Form und Bewegung anbetraf, den Eberth'schen Bacillen ausserordentlich ähnelten.

Prüfung der aus dem Blute gewonnenen Culturen.

Das aus dem Blute des Patienten gezüchtete Stäbchen ist ausserordentlich beweglich, beweglicher als sämmtliche Typhusstämme unseres Laboratoriums. Was Form und Grösse anbelangt, so erscheint es etwas kürzer und plumper als der Eberth'sche Bacillus. Mit Anilinfarben lässt es sich leicht färben, gegenüber der Gram'schen Methode verhält es sich negativ.

Auf Agar (Strichcultur) wächst der Bacillus als rahmiger Belag von grau durchscheinender Farbe; das Condenswasser ist stark getrübt. Die Colonieen der Agarplatte entwickelten sich rascher und besitzen eine geringere Durchsichtigkeit als die von Typhusbacillen.

Die Gelatinestrichcultur zeigt nach 50 Stunden einen weissgelblichen Belag, der üppiger als beim Typhus ausgebildet ist und allmählich eine weisse porzellanartige Farbe annimmt. Auf der Gelatineplatte kommen bei Zimmertemperatur nach 40 Stunden (also schneller als Typhus wachsend) makroskopisch eben sichtbare Colonieen zum Vorschein, die nach 3 bis 4 Tagen als nicht durchscheinende, porzellanartige, halbkugelige Knöpfe hervortreten. Mikroskopisch haben die jüngeren Colonieen meist rundliche oder auch mehr ovale Form mit meist scharfem, selten eingebuchtetem Rande und bräunlichem Centrum. Namentlich an den jüngeren Oberflächencolonien ist eine leichte, radiär angeordnete, granulirte Streifung zu erkennen. Weinblattform wurde nicht beobachtet.

Das Wachsthum auf Kartoffeln ähnelt sehr dem des Typhusbacillus. Es bildet sich nämlich auf den beimpften Stellen ein feiner feuchter Glanz. Bei längerem Stehen tritt die Cultur deutlicher hervor, jedoch wurde niemals ein so starkes Hervortreten des Belags, wie bei typischen Coli- oder Enteritisbakterien, selbst nicht bei wochenlanger Beobachtung, gefunden, desgleichen trat niemals Verfärbung ein.

In Bouillon wuchs der Bacillus sehr gut, schon nach einigen Stunden war dieselbe gleichmässig getrübt, nach einigen Tagen bildete sich ein Oberflächenhäutchen. Indolbildung wurde auch in mehrere Wochen alten Culturen nicht beobachtet.

In Milch zeigte sich ein eigenthümliches Verhalten: Sie gerann nicht, nach 14 Tagen trat aber eine leichte Aufhellung und zugleich ein mehr ins Bräunliche gehender Farbenton auf, in sehr alten Milchculturen erfolgte eine syrupartige gelatinöse Eindickung.

In Neutralrothtraubenzuckeragar trat sehr bald intensive Gasbildung auf, die Agarsäule war ganz zerrissen, nach 24 bis 36 Stunden war zugleich der rothe Farbenton in einen gelblich grünen, deutlich fluorescirenden übergegangen.

Nicht so intensiv wie Traubenzucker wurde Milchzucker vergährt, in Rohrzuckeragar erfolgte dagegen keine Gasentwickelung.

In Lakmusmolke trat nur eine leichte Trübung, dagegen eine deutliche Säuerung auf. Manchmal schon nach 50 Stunden, bisweilen aber erst nach 8 Tagen ging jedoch die Reaction in eine deutlich alkalische über.

Auf dem von Barsickow (29) angegebenen Nährboden verhielt sich der Bacillus wie Typhus, d. h. die mit Traubenzucker versehene Nutroseauflösung wurde deutlich gesäuert und coagulirt, während die mit Milchzucker versehene nur leicht getrübt wurde, und ihr Farbenton wenigstens für die ersten Tage unverändert blieb.

Auf dem Conradi-Drigalski'schen (30) Nährboden wuchs der Bacillus auch ausserordentlich ähnlich dem Typhusbacillus, er bildete wie dieser nach 20 Stunden bläulich erscheinende Colonieen, die jedoch bei durchfallendem Lichte einen etwas helleren Farbenton als echte Typhuscolonieen zeigten.

Die bisher angeführten Kriterien sprechen dafür, dass es sich bei dem von mir gefundenen Stäbchen um einen Paratyphusbacillus, wahrscheinlich vom Typus B, handelt. Durch die Freundlichkeit der Herren Dr. Schottmüller in Hamburg und Prof. Tjaden in Bremen erhielt ich Culturen von Paratyphus A und B bezw. von dem Bacillus Bremensis febris gastricae (Kurth), von welch' letzterem, wie bereits oben erwähnt, Brion und Kayser (7) gezeigt haben, dass er zum Typus B

der Schottmüller'schen Bacillen gehört. Ein genauer Vergleich der genannten Culturen mit der meinigen, namentlich auch bezw. der später noch zu berichtenden Agglutinationsverhältnisse, bestätigte das von Brion und Kayser gefundene Ergebniss und zeigte andererseits, dass das von mir gefundene Stäbchen zum Typus B der Schottmüller'schen Bacillen gehört.

Prüfung der Virulenz.

Im Thierexperimente zeigte der Bacillus Sch. eine beträchtliche pathogene Wirkung. Weisse Mäuse von ca. 20 grm Gewicht, mit 0·03 ccm einer 24stündigen Bouilloncultur subcutan geimpft, zeigten schon nach wenigen Stunden ein schweres Krankheitsbild und erlagen der Infection innerhalb 12 bis 36 Stunden. Für Meerschweinchen von 200 grm Gewicht betrug die tödtliche Dosis eine Oese Agarcultur bei subcutaner Injection. Im Herzblut, in der Milz, Nieren, Lungen und Leber der verendeten Thiere war der Bacillus Sch. massenhaft wieder aufzufinden. Kaninchen schienen weniger empfindlich gegenüber dem Bacillus Sch. zu sein, wenigstens vertrug ein Kaninchen von 1600 grm Gewicht 1 ccm 24stündige Bouilloncultur ziemlich gut und kehrte nach anfänglicher Gewichtsabnahme bald auf sein Anfangsgewicht zurück.

Die Virulenz des Bacillus Sch. scheint sich auch bei längerem Fortzüchten im Laboratorium ziemlich constant zu erhalten, wenigstens konnte nach 7 monatlicher Fortzüchtung auf Agar keine Abnahme derselben festgestellt werden.

Dass eine eigentliche Infection, keine Intoxication den Tod der Versuchsthiere herbeiführte, zeigten die Versuche mit abgetödteten Culturen. 1 ccm einer 9tägigen, bei 57° abgetödteten Bouilloncultur rief bei Mäusen, subcutan einverleibt, wohl deutliche allgemeine Krankheitserscheinungen hervor, von denen sich jedoch die Thiere bald wieder erholten. Nach einer derartigen, mit abgetödteter Cultur vorgenommenen Impfung vertrugen die Mäuse mehrfach tödtliche Dosen zunächst ohne Krankheitserscheinungen zu zeigen, bekamen jedoch zum Theil nach 8 bis 14 Tagen ausgedehnte Hautnekrosen und gingen dann zu Grunde.

Der Verfütterungsversuch fiel bei Mäusen und Meerschweinchen, wie dies auch Kurth (6) von seinem Bacillus angiebt, negativ aus, auch gelang es nicht, durch Verfütterung eine Immunisirung herbeizuführen.

Agglutinationsversuche.

Besonders bemerkenswerth war im Falle Sch. der Ausfall der Agglutinationsreaction. Diese wurde angestellt zunächst mit Typhusstäbchen,

dann mit dem aus dem Blute gezüchteten Bacillus Sch., ferner bei der zweiten und dritten Blutentnahme mit dem Bacillus Bremensis febris gastricae (Kurth), zwei Paratyphusstämmen A nnd B von Schottmüller, ferner sieben verschiedenen Coliculturen und endlich mit zwei Mikroorganismen aus der Gruppe der Fleischvergiftungsbakterien, dem Bacillus enteritidis Gärtner und dem von de Nobele (31) näher untersuchten Bacillus Bruges aus dem Laboratorium von van Ermengem in Gent. Hr. Dr. de Nobele hatte die Freundlichkeit, uns eine Cultur dieses Bacillus zu überlassen, der dadurch besonderes Interesse hat, dass er bezüglich seiner „Agglutininreceptoren“ offenbar dem Typhusbacillus nahe steht (vgl. den letzten Theil dieser Arbeit).

Ich lasse jetzt zunächst das Ergebniss dieser Agglutinationsversuche in Tabellenform folgen:

Agglutinationsversuche in Fall I.

Datum der Blutentnahme	Typhus	Bacillus Sch.	Bacillus Kurth	Paratyphus B (Fall Seemann, Schottmüller)	Paratyphus A (Fall Müller, Schottmüller)	Sieben verschiedene Colistämme	Bac. Gärtner	Bac. Bruges
17. VI.	300	10 000						
4. VII.	600	40 000	40 000					
18. VII.	160	7 000	8 000	7000	>20<40	<20	80	80

Aus dieser Uebersicht ergiebt sich, dass bereits bei der am 17. VI. vorgenommenen Serumuntersuchung gegenüber sicheren Typhusstäbchen ein positiver Ausfall der Agglutinationsreaction bei 300facher Verdünnung festgestellt wurde; es wurde daher kein Anstand genommen, den auch klinisch als typisch erscheinenden Fall als echten Unterleibstyphus aufzufassen. Bei einer zweiten am 4. VII. nach Ablauf des Fiebers gemachten Blutentnahme wurden sogar bei einer Serumverdünnung von 1 : 600 Typhusbakterien noch spurweise agglutinirt; das Agglutinationsvermögen war also im weiteren Verlaufe der Erkrankung gestiegen, bei einer dritten am 18. VII. in vorgeschrittener Reconvalescenz erfolgten Blutuntersuchung aber auf 160 gesunken.

Der inzwischen aus dem Blute des Patienten gezüchtete Paratyphusbacillus Sch. wurde aber bereits bei der ersten Blutuntersuchung in bedeutend höherem Grade als Typhusstäbchen, bei 10000facher Serumverdünnung agglutinirt. Bei den späteren beiden Untersuchungen wurde dann auch diesem gegenüber ein Steigen bezw. Sinken des Agglutinations-

vermögens auf 40000 bezw. 7000 und insofern ein Parallelismus in der Agglutinationscurve zwischen Typhus und Paratyphus beobachtet.

Ferner ergiebt sich aus der Tabelle, dass der Paratyphus B Schottmüller's, bezw. der Bacillus Bremensis febris gastricae Kurth in gleich hohem Maasse wie der Bacillus Sch. vom Serum unseres Kranken agglutinirt wurden. Nur schwach, etwa halb so stark wie Typhus, wurden beeinflusst der Bacillus enteritidis Gärtner und der Bacillus Bruges. Schliesslich ist bemerkenswerth, dass Paratyphus A und sieben Colistämme nicht stärker agglutinirt wurden, als dies häufig von normalen Seris geschieht.

Es war nun von vornherein sehr wahrscheinlich, dass der von uns im Blute des Kranken gefundene Bacillus, der in so starker Verdünnung vom Blutserum des Kranken agglutinirt wurde, der Erreger der Krankheit war. Allerdings war es uns aus äusseren Gründen leider nicht mehr möglich, Fäces und Urin des Kranken zu untersuchen. Es muss dies als eine Lücke der Untersuchung bezeichnet werden, die übrigens auch in den Fällen Schottmüller's besteht; denn, wie von vornherein anzunehmen ist, und wie insbesondere der oben angeführte Fall Jochmann's beweist, könnte natürlich auch eine Secundärinfection mit Paratyphus vorgelegen haben, und die ursprüngliche Infection könnte durch den Eberth'schen Bacillus verursacht gewesen sein.

Diese letztere Annahme hätte ich stützen können auf den Nachweis der agglutinirenden Wirkung des Blutserums Sch. gegenüber dem Typhusbacillus. Andererseits wissen wir aus zahlreichen Untersuchungen der letzten Jahre, dass das Blutserum eines Organismus, der von einem bestimmten Bacillus inficirt wird, agglutinirende Wirkung nicht nur gegenüber diesem Bacillus, sondern auch gegenüber anderen Bakterien erlangt, oder, wie man sich ausdrückt, „verwandte Bacillen mitagglutinirt". Auf den Begriff dieser Verwandtschaft, die nicht im gewöhnlichen morphologischen Sinne aufgefasst werden darf, werde ich im letzten Theile dieser Arbeit noch zurückzukommen haben.

Nun stand es schon längst fest, dass das Blutserum von Typhuskranken andere Bakterien aus der Gruppe der Colibacillen mitagglutiniren kann; vom Paratyphus aber war, als ich diese Untersuchungen im Juni 1902 begann, noch nicht bekannt, dass das Blutserum bei dieser Infectionskrankheit agglutinirende Eigenschaften gegenüber Typhusbacillen annehmen kann; vielmehr war, wie bereits oben bemerkt, von den Autoren ganz besonderer Werth für die Diagnose des Paratyphus auf das Fehlen der „Widal'schen Reaction" gelegt worden.

Um nun zu unterscheiden, ob die agglutinirende Wirkung des Serums auf den Typhusbacillus in Folge einer Mitagglutination oder in Folge

Kaninchen I, mit Bacillus Sch. behandelt.

Datum der Blutentnahme		Typhus	Bacillus Sch.	Bacillus Bremensis febr. gastr. Kurth	Paratyph. B Schott-müller	Paratyph. A Schott-müller	Bacillus enteritidis Gärtner	Fünf verschiedene Colistämme
31. VII.	Nach subcutaner Injection von im Ganzen 30 ccm abgetödteter und 4 ccm lebender Bouilloncultur in der Zeit vom 8. VII. bis 26. VII.	320	10 000	10 000	10 000	< 40	80	40
20. VIII.	Nach subcutaner Injection von $2^1/_2$ Agarculturen in der Zeit vom 27.VII.—15.VIII.	>320<640	20 000	20 000	20 000	< 40	>80<160	40

Mehrere weitere Untersuchungen ergaben im Wesentlichen dieselben Resultate.

Kaninchen II, mit Bacillus Sch. behandelt.

8. VIII.	Nach subcutaner Injection von im Ganzen 19 ccm Bouilloncultur in der Zeit vom 19. VII. bis 4. VIII.	600	160 000	nicht geprüft	nicht geprüft	40	40	< 40
3. X.	Nach weiterer Injection von im Ganzen 6 Agarculturen in der Zeit vom 5. VIII. bis 23. IX. Das Thier macht einen kachektischen Eindruck, hat erheblich an Körpergewicht abgenommen; 2 grosse subcutane Abscesse; † am 28. X. 1902.	320	10 000	10 000	10 000	40	40	< 40

Kaninchen III, mit Bacillus Bremensis febr. gastr. (Kurth) behandelt.

Datum der Blutentnahme		Typhus	Bacillus Sch.	Bacillus Bremensis febr. gastr. Kurth	Paratyph. B Schottmüller	Paratyph. A Schottmüller	Bacillus enteritidis Gärtner	B. Bruges de Nobele	Fünf verschiedene Colistämme	B. faecalis alkaligenes Petruschky
21. VIII. 1902	Nach subcutaner Injection von im Ganzen 7 ccm abgetödteter und 14 ccm lebender Cultur in der Zeit v. 2. VIII. bis 17. VIII.	640	5000	5000	5000	10	>80<160	nicht geprüft	< 40	nicht geprüft
21. III. 1903	Das Versuchsthier war längere Zeit räudig und bekam grössere Abscesse. Die Injectionen wurden daher zeitweise ausgesetzt. Insgesammt wurden vom 18. VIII. 02. bis 16. III. 03 21 Agarculturen injicirt.	>160<320	1200	1200	1200	< 20	nicht geprüft	80	< 40	< 40

einer gleichzeitigen Infection mit Typhus und Paratyphus zu Stande gekommen war, wurden mit dem Bacillus Sch. zwei Kaninchen und späterhin eins mit dem Kurth'schen Bacillus inficirt. Lag eine Mitagglutination vor, so war zu erwarten, dass das Serum der behandelten Thiere nicht nur eine agglutinirende Wirkung auf den Paratyphusbacillus, sondern auch auf Typhus annahm. Bevor die Injectionen, die subcutan und in allmählich steigender Dosis zuerst mit abgetödteten, später lebenden Culturen erfolgten, vorgenommen wurden, waren die Sera der Thiere auf ihre agglutinirende Wirkung gegenüber Typhus- und Paratyphus-Bacillen geprüft und dabei als eben noch wirksame Verdünnungsgrade die Werthe von 20 bezw. 40 gefunden.

Das Ergebniss dieser Versuche war, wie aus vorstehenden Tabellen hervorgeht, dass ausser einer sehr starken Erhöhung des Agglutinationswerthes gegenüber dem injicirten Paratyphusstamm eine erhebliche Steigerung gegenüber echten Typhusbacillen eintrat, und zwar entspricht einem Agglutinationsindex von 10000 gegenüber Paratyphus bei Kaninchen I und II ein solcher von 320 gegenüber Typhus. Dieselben Werthe hatte das Serum Sch. bei der ersten Blutentnahme gegeben. Die Annahme, dass die im Falle Sch. beobachtete Typhusagglutination eine durch die Paratyphusinfection bedingte indirecte Agglutination sei, war dadurch höchst wahrscheinlich gemacht.

Ferner ergiebt sich auch aus diesen Tabellen, dass der schon früher zum Vergleich herangezogene Bacillus Paratyphi B von Schottmüller, sowie der Kurth'sche Bacillus von dem Serum der behandelten Thiere in gleichen Verdünnungen wie der Bacillus Sch. beeinflusst wurden. Es spricht das weiter dafür, dass sie ein und derselben Art angehören.

In nur geringem Maasse wurden von dem Serum der Paratyphusimmunthiere der Bacillus enteritidis (Gärtner) und der Bacillus Bruges (de Nobele) agglutinirt. Gegenüber Paratyphus A sowie dem Bacillus faecalis alcaligenes (Petruschky) und fünf verschiedenen Colistämmen konnte keine nennenswerthe Beeinflussung festgestellt werden.

Konnte also bei experimenteller Infection mit Paratyphus B eine Mitagglutination von Typhusbacillen erzielt werden, so war auch anzunehmen, dass bei Infection mit Typhus das Serum der inficirten Thiere Agglutinationsvermögen für Paratyphus B besitzen werde. Bei verschiedenen Typhusimmunthieren konnte diese Mitagglutination in ziemlich beträchtlichem Maasse nachgewiesen werden; ich werde hierauf am Schluss dieser Arbeit bei Betrachtung der Wirkung menschlicher Typhussera gegenüber Paratyphus A und B noch näher eingehen.

In den bisher über Paratyphus erschienenen Arbeiten finden sich

über die bei dieser Erkrankung vorkommende Mitagglutination echter Eberth'scher Bacillen mancherlei Angaben. Zum Theil wird diese Mitagglutination von Typhusbacillen im Sinne einer gleichzeitigen Infection von Typhus und Paratyphus gedeutet. So nahm Widal (2), wie schon oben erwähnt, an, dass die von ihm bei einer unter Typhussymptomen erkrankten Patientin beobachtete „Paracoli-Agglutination" der Ausdruck einer secundären Infection mit Paracolibacillen gewesen sei, da echte Eberth'sche Bacillen auf der Höhe der Erkrankung noch bei einer Serumverdünnung von 1 : 100 agglutinirt wurden. Aehnlich schloss Longcope (12) in einem der von ihm beobachteten Fälle, in dem während eines Recidivs eine deutliche „Widal'sche Reaction" auftrat. Er glaubt daher, dass es sich wahrscheinlich in diesem Falle um eine Mischinfection von Typhus und Paratyphus gehandelt habe. Nach unseren heutigen Erfahrungen dürfte es aber wahrscheinlich sein, dass diese beiden Fälle als reine Paratyphusinfectionen aufzufassen sind.

In der Litteratur der jüngsten Zeit wird dann die bei Paratyphus B-Infectionen vorhandene Agglutination von Typhusbacillen richtig als Mitagglutination gedeutet. So fand Hünermann (8) in 42 Procent seiner Fälle eine bei 100facher Serumverdünnung auftretende Agglutinationsreaction gegenüber Eberth'schen Stäbchen und fasst diese Agglutination, gestützt auf den Thierversuch, bei dem er nach experimenteller Infection mit seinen Paratyphusbacillen auch eine Steigerung des Agglutinationswerthes gegenüber Typhusbakterien nachweisen konnte, als durch die Paratyphusinfection bedingt auf. Seine Beobachtungen wurden bestätigt durch Conradi, v. Drigalski und Jürgens (9), die die gleiche Epidemie beschrieben, aber in einem Theil der Fälle eine erheblichere, noch bei schwächeren Serumconcentrationen auftretende Mitagglutination von Typhusbacillen fanden. Sie führen die Differenzen in ihren Untersuchungen mit denen Hünermann's auf eine leichtere Agglutinabilität ihrer verwendeten Typhusculturen zurück. Diese Autoren betonen, dass die von ihnen als Erreger der Epidemie gefundenen Paratyphusstäbchen von dem Serum ihrer Kranken noch in bedeutend schwächeren Concentrationen agglutinirt wurden, als Eberth'sche Bacillen. Im Gegensatze hierzu geben Sion und Negel (11) an, dass das Serum ihrer sämmtlichen 6 Patienten sowohl ihre „atypischen Colibacillen", die sie als Erreger der Epidemie ansprechen, als auch Typhusbakterien noch bei 80facher Verdünnung agglutinirte, während hundertfache Serumverdünnung beiden Bacillenarten gegenüber wirkungslos blieb. Diese gleich starke Beeinflussung von Typhus und ihrem „atypischen Coli" ist auffallend, zumal in ihren Fällen eine gleichzeitige Typhusinfection, an die man wegen des eigenthümlichen Ausfalles der Agglutinationsreaction denken könnte,

kaum anzunehmen ist. Bei den von ihnen mit ihren Epidemiebakterien vorgenommenen Thierimmunisirungen trat aber ein deutlicher Unterschied auf, derart, dass die Agglutinationswerthe der Immunsera für ihren „atypischen Colistamm" und Typhusbakterien um ein Achtfaches auseinander lagen. Auch von Typhusimmunserum, dessen Agglutinationswerth 4000 betrug, wurden ihre Epidemiebakterien nur in verhältnissmässig hohen Concentrationen bei 1 : 100 agglutinirt.

Schliesslich citiren de Feyfer und Kayser (10) in ihrer obenerwähnten Arbeit, Versuche von Bruns und Kayser (35), welche erst nach Abschluss meiner Arbeit veröffentlicht wurden; auch diese Autoren sind, was die Mitagglutination von Typhus bei experimenteller Infection mit Paratyphus B anbelangt, zu demselben Ergebniss wie Hünermann, Conradi, v. Drigalski und Jürgens, sowie Sion und Negel und Verfasser gekommen.

Ein zweiter Beweis, dass keine Mischinfection mit Typhus im Falle Sch. vorlag, wurde durch den nach Castellani (32) angestellten Absättigungsversuch erbracht. Fussend auf eine bruchstückweise veröffentlichte Arbeit Wolff's, geht Castellani davon aus, dass das Blut eines mit einem bestimmten Infectionserreger behandelten Thieres sowohl Agglutinationsvermögen für dieselbe Art als auch für verwandte Arten annehmen kann, dass aber das Serum nach Absättigung mit den inficirenden Mikroorganismen seine agglutinirende Wirkung sowohl für diese als auch für alle anderen, die es vorher beeinflusste, verliert. Andererseits zeigte er in seinen Thierexperimenten, dass das Blut bei vielfältigen Infectionen Agglutinationsvermögen für den Erreger einer jeden einzelnen Infection annimmt, dass aber durch Absättigung des so entstandenen Serums mit einem der inficirenden Bacillen dasselbe nur das Agglutinationsvermögen für diese Art verliert, während die agglutinirende Wirkung des Serums für sämmtliche anderen inficirende Mikroorganismen annähernd erhalten bleibt. Für die serodiagnostische Praxis zieht Castellani aus diesen Versuchen den Schluss, dass es möglich sei, durch Absättigung eines Serums mit den verschiedenen Bacillen, die es vorher beeinflusst hat, zu entscheiden, ob eine Mischinfection vorliegt oder nicht.

Das Serum Sch. wurde succesive mit Paratyphusculturen versetzt, bis makroskopisch keine Agglutination mehr auftrat; nach mehrtägigem Aufenthalt im Eisschrank setzten sich die agglutinirten Häufchen auf dem Boden des Reagensgläschens ab; das darüber stehende klare Serum wurde abpipettirt und gegenüber Typhusbacillen auf Agglutination geprüft. Dabei zeigte sich, dass dieses Serum selbst bei einer Verdünnung von 1:20 keinerlei agglutinirende Wirkung auf Eberth'sche Stäbchen

mehr äusserte. Es ging daraus hervor, dass das vor der Absättigung bestandene Agglutinationsvermögen für Typhusbacillen im Serum Sch. nur ein indirectes, durch Paratyphusagglutinine bedingtes war. Dieser Ausfall des Versuches sprach also auch dafür, dass eine Mischinfection auszuschliessen war.

Hierzu möchte ich noch bemerken, dass der „Castellani'sche Versuch" für die Klinik hauptsächlich seine Bedeutung in dem eben erwähnten Sinne, d. h. zum Ausschluss einer Mischinfection, haben dürfte. Wäre der Versuch anders ausgefallen, d. h. wäre nach Absättigung des Serums mit Paratyphusbacillen noch ein Theil des Agglutinationsvermögens für Typhusbakterien erhalten geblieben, so wäre der Rückschluss auf eine daneben bestehende Typhusinfection unseres Erachtens nicht ohne Weiteres erlaubt gewesen.

Der Kliniker findet hier nicht die gleichen Versuchsbedingungen wie der experimentirende Bakteriologe. Letzterer kennt den Agglutinationstiter des Serums seiner Versuchsthiere vor der Infection. Beim inficirten Menschen wird dies naturgemäss fast nie der Fall sein. Ferner benützt der Experimentator denselben Bakterienstamm zur Infection und zur Absättigung: Der Kliniker muss dagegen, wenn er von dem Castellani'schen Verfahren für die Diagnose der Mischinfection Nutzen ziehen soll, den Absättigungsversuch mit seinen Laboratoriumsculturen machen. Denn sind erst durch bakteriologische Untersuchungen die beiden Infectionserreger direct nachgewiesen, so ist der „Castellani'sche Versuch" überflüssig. Nun sprechen Erfahrungen der letzten Zeit dafür, dass verschiedene Stämme ein und derselben Bakterienart in recht verschiedener Stärke durch Typhusimmun- bezw. Typhuskrankenserum agglutinirt werden können. Analoge Unterschiede könnten sich auch bezüglich des Absättigungsvermögens für Agglutinine finden. Ehe der „Castellani'sche Versuch" zur Diagnose einer Mischinfection herangezogen wird, müssen seine experimentellen Grundlagen noch näher geprüft werden. Vorerst halten wir es für verfrüht, wenn de Feyfer u. Kayser (10) in einem Falle der von ihnen beschriebenen Paratyphusepidemie — deren Diagnose sich übrigens nur auf den Ausfall der Agglutinationsreaction, nicht auf den Nachweis des Infectionserregers stützt, — allein auf Grund des „Castellani'schen Versuches" eine Mischinfection von Typhus und Paratyphus annehmen. Sie fanden in diesem Falle, dass nach Absättigung des Serums mit Paratyphus B., den sie auf Grund der Serodiagnostik für den Erreger der Epidemie halten, noch ein in seiner Stärke nicht näher angegebenes Agglutinationsvermögen gegenüber Typhus zurückblieb und beziehen diesen Befund ohne Weiteres auf eine Mischinfection von Typhus und Paratyphus. Selbst wenn es sicher wäre, dass der genannte Ausfall des Versuches für eine Mischinfection spräche,

so würde auch dann noch nicht bewiesen sein, dass das restirende Agglutinationsvermögen gegenüber dem Typhusbacillus auf einer Infection mit dem letzteren beruht. Denn in dem genannten Falle betrug das Agglutinationsvermögen gegenüber Typhusbacillen vor der Absättigung 720. Leider geben die Autoren nicht an, wie hoch der Titer nach der Absättigung war; wahrscheinlich dürfte er dann wesentlich niedriger gewesen sein, weil nach unseren an anderer Stelle mitzutheilenden Beobachtungen der Paratyphus B eine theilweise Absättigung der Typhus-Agglutinine zu bewirken im Stande ist. Das nach der Absättigung restirende Agglutinationsvermögen gegenüber Typhusbakterien könnte ferner auch durch einen vom Typhusbacillus verschiedenen, letzteren aber „mitagglutinirenden" Bacillus verursacht sein (vergl. besonders die später zu erwähnenden Beobachtungen über Bacillus Bruges).

Als dritte Stütze für die Annahme, dass der im Falle Sch. aus dem Blute gezüchtete Paratyphusbacillus der Erreger der Erkrankung war möchte ich hier die mit dem Serum der III. Blutentnahme vorgenommenen Immunisirungsversuche anführen. Es zeigte sich hierbei, dass Mäuse von 20 grm Gewicht, denen 0·01 ccm Serum Sch. subcutan injicirt war, durch eine 12 Stunden später vorgenommene subcutane Impfung mit $^1/_{100}$ Agarcultur des Bac. Sch. nicht erkrankten, während Controlthiere selbst durch grössere Dosen Normalserum vor der Infection nicht geschützt wurden, sondern nach 12 bis 24 Stunden zu Grunde gingen. Leider stand mir damals kein für Mäuse virulenter Typhusstamm zur Verfügung, so dass ich zunächst nicht feststellen konnte, ob das Serum Sch. auch schützende Kraft gegen Typhusinfection besässe. Bei einer nach 4 monatlichem Aufenthalte im Eisschrank nachträglich in dieser Richtung vorgenommenen Prüfung des Serums zeigte sich, dass Mäuse durch subcutane Injection von 1 ccm Serum Sch. gegen eine tödtliche Typhusdosis nicht geschützt wurden, während das Serum sich auch damals noch in derselben Weise und Stärke gegen eine Paratyphusinfection wirksam erwies.

Aehnliche Immunisirungsversuche wurden mit dem Serum des mit dem Bacillus Bremensis febr. gastr. (Kurth) immunisirten Kaninchens III vorgenommen. Dabei ergab sich, dass das Serum in einer Menge von 0·005 ccm Mäuse gegen eine nachfolgende, mehrfach tödtliche Paratyphusdosis schützte, während es sich selbst in grossen Dosen wie 0·5 ccm gegen eine einfach tödtliche Gabe Typhuscultur wirkungslos verhielt. Desgleichen erlagen Mäuse, welche eine Paratyphusinfection durchgemacht hatten, einer nachfolgenden Impfung mit einer einfach tödtlichen Typhusdosis in derselben Zeit, wie die Controlthiere, und ebenso wenig konnte bei Mäusen durch vorausgegangene Typhusimmunisirung ein Schutz gegen Paratyphusinfection erzielt werden.

Im Gegensatze zu diesen Versuchsergebnissen fanden Conradi, v. Drigalski und Jürgens (9), dass Meerschweinchen durch nahezu dieselben Mengen des künstlichen Saarbrückener Immunserums (0·006 bezw. 0·008 ccm) sowohl gegen die 30fach tödtliche Dosis des mit Paratyphus B identischen Saarbrückener Stäbchens als auch gegen die einfache tödtliche Gabe von Typhusbacillen geschützt wurden, und dass auch umgekehrt Typhusimmunserum ausreichenden Schutz gegenüber Typhus-, wie gegenüber einer mit Saarbrückener Stäbchen erzielten Infection gewährte. Allerdings haben diese Autoren sich einer von der oben angeführten abweichenden Versuchsanordnung, nämlich der gleichzeitigen Injection von Serum und Infectionserregern in die Bauchhöhle von Meerschweinchen, bedient, woraus sich vielleicht die Unterschiede gegenüber meinen Versuchen erklären könnten.

Serumversuche von Fall II.

Im zweiten mitgetheilten Falle konnte, wie schon bemerkt, der Nachweis des Infectionserregers nicht mehr erbracht werden, da die Diagnose „Paratyphus" erst zur Zeit vorgeschrittener Reconvalescenz gestellt wurde und die dann vorgenommene bakteriologische Untersuchung von Fäces und Urin ein negatives Resultat ergab. Der Fall ist daher nicht mit derselben Sicherheit wie der erste als Paratyphus zu betrachten, indessen hatte die serodiagnostische Untersuchung ein derartig eindeutiges Ergebniss, dass man auch diesen zweiten Fall mit grosser Wahrscheinlichkeit als Paratyphus ansprechen muss.

Gelegentlich der in der Anamnese des Patienten erwähnten, von Hrn. Prof. Stern vorgenommenen Blutentnahme war die Agglutinationsreaction gegenüber Typhusbakterien bei 1 : 20 vollständig negativ gewesen. Da nur sehr wenig Serum zur Verfügung stand, konnte gegenüber Paratyphusbacillen keine Prüfung vorgenommen werden. Nach der Aufnahme des Patienten in die medicinische Klinik wurde dies nachgeholt. Bemerken will ich noch, dass auch dort niemals ein positiver Ausfall der Reaction gegenüber Eberth'chen Bacillen festgestellt werden konnte. Bei der am 24. XI. 1902 vorgenommenen Blutentnahme wurde ausschliesslich gegenüber drei dem Paratyphus B angehörenden Bakterienstämmen — unserem Bacillus Sch., dem Bacillus Bremensis febris gastricae (Kurth) und Paratyphus B (Fall Seemann, Schottmüller) — ein deutlicher Ausfall der Agglutinationsreaction noch bei einer Serumverdünnung von 1 : 2500 erzielt. Gegenüber mehreren Colistämmen, Typhus oder Bakterien der Fleischvergiftung, sowie Paratyphus A zeigte das Serum keine agglutinirende Wirkung. Das hohe Agglutinationsvermögen des Serums für Paratyphus B konnte kaum anders als durch die

Annahme einer überstandenen Paratyphusinfection erklärt werden, zumal ich als Grenzwerth für das Agglutinationsvermögen nicht paratyphöser Sera — ausgeschlossen sind typhöse — höchstens eine Verdünnung von 1 : 40 in zahlreichen von uns angestellten Versuchen schwach wirksam gefunden habe.

Ein fernerer Beweis, dass es sich in diesem Falle um eine Infection mit Paratyphus B gehandelt habe, wurde dadurch erbracht, dass das Serum beträchtliche schützende Wirkung gegen eine Infection mit diesem Mikroorganismus äusserte: Mäuse, denen 12 Stunden vor der Infection mit einer sicher tödtlichen Dosis Paratyphus B-Cultur subcutan kleine Mengen des Serums Dr. B. injicirt waren, überstanden im Gegensatze zu den Controlthieren die Infection sehr gut. 0·1 ccm Serum erwies sich bei diesen Versuchen als absolut schützend gegen die Infection, d. h. die betreffenden Thiere zeigten nicht die geringsten Krankheitserscheinungen, während die mit kleineren Dosen Serum (0·005 bis 0·01 ccm) behandelten nach der Infection mehr oder weniger schwere Erkrankungen durchmachten, von denen sie sich aber innerhalb 2 Tagen wieder erholten.

Durch diese beiden serodiagnostischen Versuchsergebnisse dürfte wohl mit hoher Wahrscheinlichkeit der Nachweis erbracht sein, dass es sich auch im Fall II um Paratyphus B gehandelt hatte.

Wo Dr. B. diese Paratyphusinfection sich zugezogen hat, ist nicht mit Sicherheit festzustellen, da er gerade 14 Tage vor Beginn der Krankheitserscheinungen aus seiner Heimath Helsingfors nach Breslau gereist war.

II. Ueber die agglutinirende Wirkung des Blutserums von Typhuskranken auf Paratyphusbacillen.

Durch die im ersten Theile berichteten Erfahrungen anderer Autoren und unsere eigenen Beobachtungen im Falle Sch. ist eine Mitagglutination des Typhusbacillus bei Paratyphusinfectionen festgestellt. Für die Serodiagnostik des Unterleibstyphus ging daraus die Forderung hervor, die Sera typhusverdächtiger Kranken nicht nur auf ihre agglutinirende Wirkung dem Eberth'schen, sondern auch den Paratyphusbacillen gegenüber zu prüfen, da ein Theil der Fälle mit positiver Agglutinationsreaction gegenüber Typhusbakterien in Wirklichkeit durch Paratyphusinfection bedingt sein kann. Es wurden daher die in der medicinischen Poliklinik untersuchten Sera stets nicht nur auf Agglutination gegenüber Typhus-, sondern auch gegenüber Culturen von Paratyphus A und B geprüft, und zwar in der Weise, dass stets der Grenzwerth des Agglutinationsvermögens festgestellt wurde. Der uns von Hrn. Dr. de Nobele (31) überlassene Bacillus Bruges wurde wegen seiner nahen Verwandtschaft mit dem Typhusbacillus in einem Theil der Fälle mit berücksichtigt. De Nobele hat diesen Bacillus als Erreger einer Fleischvergiftungsepidemie

I. Typhussera, welche Paratyphus nicht mitagglutiniren.

Name des Patienten	Datum der Entnahme	Bemerkungen	Typhus	Bacillus Bruges	Paratyphus A	Paratyphus B
Kesselmann	19. II.	Beginn der Erkrankung. Nachweis von Typhusbacillen im Blute.	>40<80	>40<80	<40	<40
	6. III.	Beständig mässig hohes Fieber.	>40<80	>40<80	<40	<40
	20. III.	Beginn der Reconvalescenz.	1280	640	<40	<40
Berger	17. II.	Klinisch Typhus; 10 Tage fieberfrei.	80	40	<20	<20
Mechner	1. VIII.	Klinisch Typhus; 14. Tag der Reconvalescenz	160	nicht geprüft	<20	<20
Weiss	13. X.	Nachweis von Typhusbacillen im Blute.	160	„ „	nicht geprüft	<20
Stiller	6. XI.	Klinisch Typhus; während einer Typhusepidemie erkrankt.	160	„ „	<20	<20
Gregor	25. IV.	Klinisch Typhus; dritte Krankheitswoche.	640	120	<20	<20
Stache	25. IV.	Klinisch Typhus; vorgeschrittene Reconvalescenz.	2500	120	<20	<20
Hoppe	26. X.	Nachweis von Typhusbacillen im Blute.	5000	nicht geprüft	<20	<20

II. Typhussera, welche Paratyphus B mitagglutiniren.

M. Kl.	14. XI.	Klinisch Typhus; vorgeschrittene Reconvalescenz.	160	80	<20	>40<80
Freier	19. II.	Klinisch Typhus; Ende der Krankheit.	160	80	<20	>40<80
Pole	15. IX.	Klinisch Typhus.	320	nicht geprüft	<20	>40<80
Vieweger	13. XI.	Nachweis von Typhusbacillen im Blute.	640	„ „	<20	>40<80
Ratsch	22. VIII.	Klinisch Typhus; 6. Tag der Reconvalescenz.	2500	„ „	<20	160

III. Typhussera, welche Paratyphus A mitagglutiniren.

Name des Patienten	Datum der Entnahme	Bemerkungen	Typhus	Bacillus Bruges	Paratyphus A	Paratyphus B
Schubert	7. X.	Nachweis von Typhusbacillen im Blute.	640	nicht geprüft	80	nicht geprüft
Scholz	9. X.	Nephrotyphus; erkrankt während einer Typhusepidemie.	640	„ „	320	< 40
Kranz	26. IX.	Nachweis von Typhusbacillen im Blute.	13000	„ „	320	< 20

IV. Typhussera, welche Paratyphus A und B mitagglutiniren.

Meier	21. II.	Klinisch Typhus; vorgeschrittene Reconvalescenz.	320	160	160	160
Haschpe	22. II.	Klinisch Typhus; 8. Tag der Reconvalescenz.	320	160	160	160
Wolf	16. I.	Klinisch Typhus; 10. Tag der Reconvalescenz.	320	nicht geprüft	$> 40 < 80$	160
Kroner	17. XII.	Klinisch Typhus; 5 Tage fieberfrei.	320	160	$> 80 < 160$	80
Seeliger	17. XII.	Nephrotyphus; Nachweis von Typhusbacillen im Blute.	1200	600	$> 40 < 80$	160
Pabsche	8. XI.	Nachweis von Typhusbacillen im Blute; zweite Woche der Erkrankung.	1200	600	320	320
Lindner	11. X.	Nachweis von Typhusbacillen im Blute; Anfang der dritten Woche der Erkrankung.	2500	1200	320	320
	28. X.	Einige Tage fieberfrei.	$> 5000 < 10\,000$	nicht geprüft	320	320
Winkel	22. VIII.	Klinisch Typhus; 5 Tage fieberfrei.	$> 5000 < 10\,000$	„ „	80	320

in Brügge im Jahre 1899 gefunden, und beobachtet, dass das Blutserum einiger Patienten den Eberth'schen Bacillus höher als den Bacillus Bruges agglutinirte. Aehnlich verhielt sich das Serum der mit dem Bacillus Bruges geimpften Meerschweinchen. Das Serum von 21 unter Typhussymptomen erkrankten Patienten agglutinirte den Bacillus Bruges in 9 Fällen etwas schwächer, in 12 Fällen sogar stärker als Typhusbacillen. Ein hochwerthiges Typhusimmunserum, das Eberth'sche Bacillen noch bei 35000facher Verdünnung agglutinirte, war jedoch nur in einer Verdünnung von 1:3000 auf den Bacillus Bruges wirksam.

Aus den vorstehenden Tabellen geht zunächst hervor, dass die Typhussera den Bacillus Bruges, soweit darauf untersucht wurde, mitagglutinirten. In zwei Fällen, Gregor und Stache, mit ziemlich beträchtlichem Agglutinationsvermögen gegenüber Typhusbacillen ist die Beeinflussung relativ gering, in einem Falle, Kesselmann, werden beide Mikroorganismen zunächst in gleicher Intensität beeinflusst, im weiteren Verlaufe der Erkrankung steigt das Agglutinationsvermögen für Typhus höher als für Bacillus Bruges. Bei der Mehrzahl der Fälle zeigt sich, dass die agglutinirende Wirkung der Sera auf den Bacillus Bruges etwa halb so stark ist als auf den Typhusbacillus. Die Beobachtung de Nobeles einer starken Mitbeeinflussung seines Bacteriums durch Sera von Typhuskranken kann ich daher durchaus bestätigen, wenn ich auch nur in einem Falle, und da auch nur im Beginn der Erkrankung, eine gleich starke Beeinflussung beider Bakterien gefunden habe.

Was nun die Agglutination von Paratyphus A und B durch das Serum dieser Typhuskranken anbetrifft, so möchte ich gleich hier vorweg bemerken, dass ich in einem Theil der Fälle (Haschpe, Meier, Lindner, Palesche, Kroner, Wolf und Kesselmann) eine Absättigung des Serums mit Typhusbacillen nach Castellani vorgenommen habe, da in einigen (Meier und Haschpe z. B.) bei der geringen Differenz der Agglutinationswerthe gegenüber Typhus und Paratyphus der Gedanke an eine Mischinfection nahe lag. Die Absättigung der Sera mit Typhusbacillen führte jedoch stets zu dem Ergebniss, dass das Agglutinationsvermögen für Paratyphus A und B, ebenso auch für Bacillus Bruges geschwunden und daher eine Mischinfection auszuschliessen war.

Ferner möchte ich hier eine Beobachtung anführen, die mir für die Praxis der Serodiagnostik wichtig zu sein scheint. Wiederholt, namentlich in den Fällen Lindner, Palesche, Haschpe und Meier fiel mir auf, dass die makroskopisch sichtbare Agglutination in den mit Paratyphus beschickten Reagensgläschen schneller und intensiver, zum Theil auch in weniger concentrirten Serumverdünnungen auftrat als beim Typhusbacillus, obgleich sich der verwendete Typhusstamm in zahlreichen anderen Unter-

suchungen als ein durchaus leicht agglutinabler erwiesen hatte. Bei Verwendung schwer agglutinabler Typhusstämme trat makroskopisch überhaupt keine Agglutination auf, so dass man nach dem Ausfall der makroskopisch angestellten Reaction zunächst leicht hätte geneigt sein können, die Diagnose Paratyphus zu stellen. Die Feststellung der mikroskopischen Grenze liess dann aber die Fälle auch auf serodiagnostischem Wege als Typhen erkennen. Diese Beobachtungen sprechen für die Wichtigkeit der mikroskopischen Feststellung des Grenzwerthes bei der Serodiagnostik des Abdominaltyphus.

Aus den Tabellen geht hervor, dass die Typhussera durchaus nicht einheitlich auf die beiden Typen der Paratyphusbacillen wirkten, vielmehr machten sich erhebliche Unterschiede bemerklich. So konnte in den acht an erster Stelle aufgeführten Fällen, deren Agglutinationsvermögen gegenüber Typhus zum Theil ein ziemlich niedriges, zum Theil aber auch ein sehr hohes ist, keine wesentliche Beeinflussung von Paratyphus A und B festgestellt werden. In einer zweiten Reihe von Fällen wurde nur Paratyphus B mitagglutinirt und zum Theil erst in ziemlich concentrirten Serumverdünnungen. Zwei Sera, darunter ein sehr hochwerthiges (Kranz), agglutinirten dagegen wieder nur Paratyphus A. Die übrigen Sera übten sowohl auf Typus A als auch B der Paratyphusbacillen einen deutlich agglutinirenden Einfluss aus.

Zwar besitzen die Paratyphus mitagglutinirenden Sera zum Theil ein beträchtliches Agglutinationsvermögen für Typhus. Dass aber kein strenger Parallelismus zwischen der Höhe des Agglutinationstiters für Eberth'sche Bacillen und der Mitagglutination für Paratyphus besteht, zeigen einerseits die Fälle Stache und Hoppe, die, obwohl hochwerthig, Paratyphus nicht mitagglutiniren, sowie der Fall Lindner, dessen Agglutinationsvermögen gegenüber Paratyphus A und B bei steigendem Typhustiter durchaus nicht zunimmt; andererseits geht aus dem Verhalten der Sera in den Fällen Scholz, Wolf, Haschpe und Meier hervor, dass bei einem verhältnissmässig niederen Typhustiter eine beträchtliche Mitagglutination von Paratyphus A und B bestehen kann.

Auffallend war bei diesen Untersuchungen die Mitagglutination von Paratyphus A, da ich im Thierexperiment, wenigstens bei Kaninchen, keine „Agglutininverwandtschaft" zwischen Typhus und Paratyphus A gefunden hatte. Drei mit verschiedenen Typhusstämmen hergestellte Kaninchenimmunsera beeinflussten wohl immer Paratyphus B (einem Agglutinationswerth von 2000 oder 10000 gegenüber Typhusbacillen entsprach ein solcher von 100 bezw. 300 gegenüber Paratyphus B), aber niemals Paratyphus A. Umgekehrt konnte auch bei einem Paratyphus A-Immunserum, dessen Agglutinationsvermögen 5000 betrug, niemals eine

wesentliche agglutinirende Wirkung auf Typhus (desgleichen nicht auf Paratyphus B) nachgewiesen werden. Auch Brion und Kayser (7) konnten bei experimenteller Infection von Kaninchen in dieser Richtung keine Beziehungen zwischen Typhus und Paratyphus A finden.[1]

Zur Erklärung der Unterschiede zwischen den Beobachtungen im Thierexperiment und denjenigen am menschlichen Serum können wir folgende, schon von Durham (34) geäusserte Annahme machen: In analoger Weise, wie dies Ehrlich und Morgenroth für den hämolytischen Immunkörper nachgewiesen haben, besitzen auch die Agglutinine eine sehr complicirte Zusammensetzung; diejenigen Bestandtheile des Bakterienprotoplasmas, welche im inficirten Organismus zur Agglutininbildung führen, setzen sich aus zahlreichen „Agglutininreceptoren" — wie sie Stern (14) im Anschluss an Ehrlich's Theorie genannt hat — zusammen, von denen jeder zur Bildung eines entsprechenden „Einzel-Agglutinins" führen kann. Wie andere biologische Eigenschaften der Organismen, so ist auch der Receptorenapparat der Bakterien gewissen individuellen Schwankungen unterworfen. Andererseits wird auch die Bildung von Agglutininen nicht nur von den vorhandenen Agglutininreceptoren, sondern auch davon abhängen, welche von diesen in dem inficirten Organismus die Möglichkeit der Agglutininbildung finden, oder, wenn wir uns in der Ausdrucksweise an Ehrlich's Theorie anschliessen, ob in diesem Organismus zupassende haptophore Gruppen vorhanden sind. Daraus erklärt sich, dass zwei verschiedene Thierarten, bezüglich der Agglutininbildung auf ein und denselben Mikroorganismus ganz verschieden reagieren können. In dieser Beziehung sind die von Wassermann (33) angestellten Versuche von Interesse. Wassermann fand nämlich, dass nach Infection dreier verschiedenen Arten angehörenden Thiere mit ein- und demselben Colistamm die Sera dieser drei Thiere Agglutinationsvermögen gegenüber dem injicirten Bacillus angenommen hatten, dass aber die Sera sich gegenüber anderen Colistämmen derartig verschieden verhielten, dass das eine Serum diese, das andere jene Colistämme mitagglutinirte. Diese Versuche sprechen für die Richtigkeit der oben entwickelten Anschauung, dass die Agglutinine aus verschiedenen „Einzel-Agglutininen", von denen jedes einer bestimmten Receptorenart des inficirenden Bacillus entspricht, zusammengesetzt sind.

[1] Zusatz bei der Correctur. In ihrer soeben erschienenen Arbeit theilen Bruns und Kayser (35) mit, dass sehr hochwerthiges von Prof. Tavel in Bern bezogenes Typhusimmunserum, das den Typhusbacillus noch in 50000facher Verdünnung agglutinirte, auch den Bacillus Paratyphi A noch in 500facher Verdünnung beeinflusste.

Die von uns gefundene Thatsache, dass das Serum mancher Typhuskranken Paratyphus A und B etwa gleichmässig mitagglutinirt, dass in anderen Fällen nur Typus A oder nur Typus B mitagglutinirt wird, spricht dafür, dass ebenso wie bei verschiedenen Thierarten auch bei Individuen derselben Gattung derartige Unterschiede bestehen.

Diese Unterschiede lassen sich erklären, wenn man annimmt, dass der Typhusbacillus sowohl mit Paratyphus A als auch Paratyphus B gemeinsame Agglutininreceptoren hat, und dass sowohl in dem Receptorenapparat der Bakterien als auch in der Zusammensetzung derjenigen Zellen, welche im inficirten menschlichen Organismus die Stätte der Agglutininbildung sind, individuelle Schwankungen vorkommen. Hat z. B. ein Typhusbacillenstamm mit dem Paratyphus A wenig oder keine Agglutininreceptoren gemeinsam, so wird das Serum des inficirten Organismus den Paratyphus A nur wenig oder garnicht mitagglutiniren; das gleiche Resultat wird sich aber auch ergeben können, wenn zwar der Typhusstamm mit Paratyphus A gemeinsame Receptoren hat, aber im inficirten Organismus keine Stätte findet, wo diese letzteren Receptoren haften und zur Agglutininbildung führen können.

So weisen unsere Versuche auf individuelle Unterschiede in der Reaction des inficirten Organismus auf die eingedrungenen Infectionserreger hin, Unterschiede, denen wir ja auch im klinischen Krankheitsbilde stets begegnen.

Litteratur-Verzeichniss.

1. Achard et Bensaude, Infections paratyphoidiques. *Soc. méd. des Hóp. de Paris.* 27. Nov. 1896. — Citirt nach Brion, Paratyphus. *Deutsche Klinik am Eingange des XX. Jahrhunderts.* 1903. Bd. II.

2. Widal et Nobécourt, Séroréaction dans une infection à paracolibacilles *Sem. méd.* 1897. p. 285.

3. Gwyn, *Johns Hopk. Hosp. Bull.* 1898. p. 54. — Citirt nach Neufeld, Typhus. *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen* von Kolle u. Wassermann.

4. Cushing, *Johns Hopk. Hosp. Bull.* 1900. p. 156. — Citirt nach Neufeld.

5. Schottmüller, Ueber eine das Bild des Typhus bietende Erkrankung, hervorgerufen durch typhusähnliche Bacillen. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1900. S. 511. — Weitere Mittheilungen über mehrere das Bild des Typhus bietende Krankheitsfälle, hervorgerufen durch typhusähnliche Bacillen (Paratyphus). *Zeitschrift für Hygiene und Infectionskrankheiten.* 1900. Bd. XXXVI. S. 368.

6. Kurth, Eine typhusähnliche durch einen bisher nicht beschriebenen Bacillus (Bac. Bremensis febr. gastr.) bedingte Erkrankung. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1901. Nr. 30 u. 31.

7. Brion u. Kayser, Ueber eine Erkrankung mit dem Befunde eines typhusähnlichen Bacteriums im Blute (Paratyphus). *Münchener med. Wochenschr.* 1902. S. 15.

8. Hünermann, Bakteriologische Befunde bei einer Typhusepidemie. *Zeitschrift für Hygiene und Infectionskrankheiten.* 1902. Bd. XL.

9. Conradi, v. Drigalski und Jürgens, Ueber eine unter dem Bilde des Typhus verlaufende, durch einen besonderen Erreger bedingte Epidemie. *Zeitschr. für Hygiene und Infectionskrankheiten.* 1903. Bd. XLII.

10. de Feyfer und Kayser, Eine Endemie von Paratyphus. *Münchener med. Wochenschrift.* 1902. Nr. 41 u. 42.

11. Sion und Negel, Ueber eine von einem atypischen Colibacillus veranlasste typhusähnliche Hausepidemie hydrischen Ursprunges. *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XXXII. S. 481, 581, 679.

12. Longcope, Paracolon Infection. *Amer. Journ. of med.* sc. August 1902. — Referat *Centralblatt für innere Medicin.* 1902. S. 1240.

13. Jochmann, Allgemeininfection des Blutes mit Paratyphusbacillen bei einem Scharlachkinde. *Centralblatt für Bakteriologie.* Referate. 1903. Bd. XXXIII.

14. Stern, Ueber den Werth der Agglutination für die Diagnose des Abdominaltyphus. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1903.

15. Luksch, Beitrag zur pathologischen Anatomie des Paratyphus. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1903. Bd. XXXIV. Nr. 2.

16. Colemann u. Buxton, Paratyphoid Infection. *Amer. Journ. of med.* sc. 1902. — Ref. *Centralblatt für innere Medicin.* 1902. S. 1091.

17. Johnston, Paratyphoid fever; report of 4 cases; analysis of all reporteol cases. *Amer. Journ. of med.* sc. Aug. 1902. — Ref. *Centralbl. f. in. Med.* 1902. S. 1240.

18. Hewlett, Report of a case of paratyph. fever. *Amer. Journ. of med.* sc. August 1902. — Ref. *Ebenda.* 1902. S. 1240.

19. Libmann, Paracolon Infection. *Journal of med. research.* Vol. VIII. Nr. 1. Citirt nach Brion, Paratyphus.

20. Hume, Citirt bei Brion, Paratyphus.

21. Kayser, Ueber den Paratyphus. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1903. Nr. 18.

22. Schmidt, Zur Kenntniss der Paratyphusbacillosen. *Wiener klin. Wochenschrift.* 1902. Nr. 49.

23. Sacquipée, *Annales de l'Institut Pasteur.* 1901. — Citirt nach Müller.

24. Bancel, *Soc. méd. des hôp. de Lyon.* Citirt nach Müller.

25. Nicolle et Trenel, *Annales de l'Institut Pasteur.* 1902.

26. Müller, Ueber die Immunisirung des Typhusbacillus gegen spec. Agglutinine. *Münchener med. Wochenschrift.* 1903. Nr. 2.

27. Hofmann, Zur Frage des Paratyphus. *Hygienische Rundschau.* 1902. Nr. 17

28. Stern, Fehlerquellen der Serodiagnostik. *Berl. klin. Wochenschr.* 1897. Nr. 11.

29. Barsiekow, *Wiener klin. Rundschau.* 1901. Nr. 44. — Cit. nach Neufeld.

30. Conradi und v. Drigalski, Ueber ein Verfahren zum Nachweis der Typhusbacillen. *Zeitschrift für Hygiene und Infectionskrankheiten.* Bd. XXXIX.

31. de Nobele, Le Sérodiagnostic dans les affect. gastro-intest. d'origine alimentaire. *Extrait des annales de la Soc. de méd. de Gand.* 1901.

32. Castellani, Die Agglutination bei gemischter Infection und die Diagnose der letzteren. *Zeitschrift für Hygiene und Infectionskrankheiten.* Bd. XL.

33. Wassermann, Ueber Agglutinine und Präcipitine. *Ebenda.* Bd. XLII.

34. Durham, *Journal of experim. Med. New-York.* 15. Jan. 1901. Vol. V. Nr. 4. Citirt nach Ehrlich u. Morgenroth, Ueber Hämolysine. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1901. Nr. 21.

35. H. Bruns undH. Kayser, Ueber die Verwerthbarkeit des Agglutinations-Phänomens zur klinischen Diagnose und zur Identificirung von Bakterien der Typhus-Coligruppe (Paratyphus u. s. w.). *Zeitschr. f. Hyg. u. Inf.* 1903. Bd. XLIII.

Thesen.

1. Ein positiver Ausfall der „Gruber-Widal'schen Reaction" spricht nicht mit Sicherheit für die Diagnose: Typhus abdominalis.

2. Ein Herzfehler indicirt zumeist nicht die vorzeitige Unterbrechung der Schwangerschaft.

Lebenslauf.

Ich, Walter Korte, evangel. Confession, wurde am 17. Januar 1877 zu Herford i/Westph. geboren. Nachdem ich das Friedrichs-Gymnasium daselbst absolvirt hatte, widmete ich mich dem Studium der Medicin auf den Universitäten München (2 Semester), Freiburg i/Br. (2 Semester), Leipzig (1 Semester), Berlin (2 Semester) und Breslau (2 Semester). Das Tentamen physicum bestand ich im März 1898 in Freiburg, das medicinische Staatsexamen in Breslau im Juni 1901. Seit Mitte März 1902 bin ich als Volontärarzt und seit 1. April 1903 als Assistenzarzt an der Königl. medicinischen Universitätspoliklinik zu Breslau thätig.

Während meiner Studienzeit hörte ich die Vorlesungen folgender Herren Professoren und Docenten:

Autenrieth, B. Baginski, v. Bayer, Cohn, Gaupp, Goebel, Gerhardt, Henle, R. Hertwig, Kast, Keibel, Küstner, Kiliani, König, v. Kupffer, v. Kries, v. Lommel, Menge, v. Mikulicz, Mollier, Nagel, Olshausen, Rüdinger, Silex, Stern, Tillmanns, Uhthoff, Virchow, Wiedersheim, Ziegler.